

107 508 998

107 508 998

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D. 04 JUN 2003

WIPO

PCT

### Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:**

102 14 031.6

BEST AVAILABLE COPY

**Anmeldetag:**

27. März 2002

**Anmelder/Inhaber:**

Pharmatech GmbH, Flintbek/DE

**Bezeichnung:**

Verfahren zur Herstellung und Anwendung von Mikro-  
und Nanoteilchen durch aufbauende Mikronisation

**IPC:**

B 01 J, A 01 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 6. März 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wehner

**UEXKÜLL & STOLBERG**

PATENTANWÄLTE

BESELERSTRASSE 4  
D - 22607 HAMBURG

Pharmatech GmbH  
Schlotfeldtsberg 14 a  
24220 Flintbek

DR. J.-D. FRHR. von UEXKÜLL (- 1992)  
DR. ULRICH GRAF STOLBERG (- 1998)  
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS  
EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEYS  
DIPL.-ING. SUCHANTKE  
DIPL.-ING. ARNULF HUBER  
DR. ALLARD von KAMEKE  
DIPL.-BIOL. INGEBORG VOELKER  
DR. PETER FRANCK  
DR. GEORG BOTH  
DR. ULRICH-MARIA GROSS  
DR. HELMUT van HEESCH  
DR. JOHANNES AHME  
DR. HEINZ-PETER MUTH  
DR. MARTIN WEBER-QUITZAU  
DR. BERND JANSSEN  
DR. ALBRECHT von MENGES  
DR. MARTIN NOHLEN  
MÜNCHEN  
DIPL.-ING. LARS MANKE  
RECHTSANWALT IN HAMBURG  
DR. FRANK DETTMANN  
März 2002  
P 59299 vH

Verfahren zur Herstellung und Anwendung von  
Mikro- und Nanoteilchen durch aufbauende Mikronisation

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanoteilchen fester Substanzen durch aufbauende Mikronisation mittels Auflösung und Ausfällung sowie die Anwendung dieser kleinen Teilchen.

In der Pharmazie stellt sich im Rahmen der Entwicklung neuer Arzneistoffe vor allem in den letzten Jahren häufig die Problematik, dass die von den chemischen Entwicklungsabteilungen entwickelten Arzneistoffe eine sehr geringe Wasserlöslichkeit, bis hin zu einer Wasserunlöslichkeit aufweisen. Dies kann die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe einer Arzneistoffzubereitung limitieren. Beispielsweise trat diese Problematik bei der Entwicklung von Arzneistoffen gegen die Immunschwächekrankheit AIDS auf, wo therapeutisch sinnvolle Arzneistoffe aufgrund ihrer zu geringen Bioverfügbarkeit zum Scheitern verurteilt waren. Durch eine Reduktion der Kristallgröße lässt sich aufgrund der gleichzeitig damit verbundenen

- Erhöhung der spezifischen Oberfläche die Auflösungsgeschwindigkeit erhöhen. Allerdings entstehen bei den herkömmlichen Zerkleinerungsverfahren (= abbauende Mikronisierung) hydrophobe Bruchkanten und elektrostatisch aufgeladene, energiereiche Bereiche. Dies führt zu Nachteilen, die das Handling der Substanzen sowie ihre Verarbeitbarkeit negativ beeinflussen. Auch wird die Freisetzungsgeschwindigkeit nicht in dem Maße gesteigert, wie es durch die Vergrößerung der Oberfläche zu erwarten wäre, da häufig eine schlechte Benetzbarkeit gegeben ist, die zu einer Flotation führt. Zerkleinerungsverfahren führen häufig zu einer breiten Partikelgrößenverteilung, so dass die gewünschte Kristallgröße anschließend durch Fraktionierung gewonnen muss werden, was kein wirtschaftliches Verfahren darstellt. Dies ist beispielsweise bei einer Mikronisation mittels einer Luftstrahlmühle der Fall. Dieser Nachteil wird auch in Lehrbüchern der Pharmazeutischen Technologie beschrieben (R.H. Müller in R.H. Müller, G.E. Hildebrand, Moderne Arzneiformen, WVG 1997, S. 274). In einem weiteren Übersichtsartikel, der die Mikronisation durch Mahlprozesse beschreibt, bezeichnet Parrot die Zerkleinerung mittels Gasstrahlmühlen als "ineffektiv" (Parrot, E.L., 1990. Comminution. In: Swarbrick, J., Boylan, J.C. (Hrsg.), Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology, Bd. 3, Marcel Dekker Inc., New York, S. 101 - 121).
- Im Bereich der Farbstoffchemie spielt die Kristallgröße ebenfalls eine wichtige Rolle. So sind beispielsweise Dispersionen mit grobkristallinem Beta-Carotin nicht gefärbt. Zur Erzielung einer Färbung sind kolloidale Systeme erforderlich.
- Die Mikronisierung durch Zerkleinerung von schwerlöslichen Arzneistoffen stellt eine vielfach angewandte Methode zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit dar. Der in der Pharmazie weit verbreitete Weg zur Herstellung kleiner Teilchen ist die Zerkleinerung mittels diverser Mühlen. Allerdings führt ein solches Verfahren unter anderem aufgrund der Ausbildung energiereicher lipophiler Bruchkanten nicht zu den gewünschten optimalen Produkten.

Häufig tritt als Problem eine Flotation auf, die eine erheblich Wirkstoffauflösung behindert.

An pharmazeutische Zubereitungen, wie beispielsweise Tabletten, Dragees oder auch Zubereitungen in Kapseln, flüssige Arzneiformen (Suspensionen und Emulsionen) oder auch Arzneiformen zur pulmonalen Anwendung, werden von Seiten der Hersteller, der Patienten, aber auch der Kostenträger im Gesundheitswesen zahlreiche Anforderungen gestellt:

10

- Um die Einnahme durch den Patienten zu erleichtern und damit die Akzeptanz durch den Patienten (= Patienten-Compliance) zu erhöhen, sollten Tabletten möglichst klein sein. Dies bedeutet, dass eine optimale Tablettenrezeptur einen möglichst hohen Wirkstoffanteil aufweisen sollte.

15

- Auf der anderen Seite ist durch die Erhöhung des Wirkstoffanteiles in einer pharmazeutischen Zubereitung eine ökonomischere Herstellung durch Einsparungen an Hilfsstoffen möglich.

20

- Um den enthaltenen Wirkstoff dem Körper effizient zuführen zu können, sollte die Zubereitung so konzipiert sein, dass sie eine möglichst hohe Bioverfügbarkeit aufweist. Das bedeutet, eine Tablette sollte im Magen-Darm-Trakt schnell zerfallen und den Wirkstoff schnell freisetzen. An den Wirkstoff ist in diesem Zusammenhang die Anforderung zu stellen, dass er nach erfolgter Freisetzung eine hohe Auflösungsgeschwindigkeit aufweist. Dies ist besonders für solche Arzneistoffe von Bedeutung, bei denen die Lösungsgeschwindigkeit den die Absorption bestimmenden Schritt darstellt. Bei Arzneiformen zur pulmonalen Anwendung ist der Verlust durch Deposition der Partikel außerhalb der Lunge, der darüber hinaus zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen kann, zu vermeiden. Der Hauptanteil des applizierten Wirkstoffes soll daher seinen Wirkort bzw. Resorptionsort in der Lunge erreichen.

30

35

Bei den aus der Literatur bekannten Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanoteilchen handelt es sich meistens um Verfahren, die eine Mikronisation durch eine Zerkleinerung größerer Partikel erreichen.

5

Die US-A-5 145 684 beschreibt eine Nassmahlung in Gegenwart eines Oberflächenmodifizierers.

10 Die US-A-5 021 242 berichtet eine Partikelzerkleinerung durch einen Mahlvorgang ohne Hilfsstoffe. Es wird darin eine Steigerung der Bioverfügbarkeit durch die Mikronisation beschrieben.

15 In der US-A-5 202 129 ist eine Mikronisation in Gegenwart von Zucker oder Zuckeralkoholen mittels Mühlen ("impaction mill" und "high speed stirring mill") beschrieben.

20 In der US-A-5 622 938 ist eine "unerwartete Bioverfügbarkeit" als Ergebnis eines Mikronisationsverfahrens beschrieben. Hier wird eine Nassmahlung in Gegenwart eines Mahlmediums berichtet, das als Zusatz oberflächenaktive Hilfsstoffe (Tenside auf Zuckerbasis) enthält.

25 In der US-A-5 747 001 sind Beclometazon-Nanopartikel beschrieben, die durch einen Mahlprozeß in Gegenwart von oberflächenmodifizierenden Stoffen hergestellt worden sind.

30 Die US-A-5 091 187 und die US-A-5 091 188 geben einen Überblick über diverse Methoden zur Herstellung von Nanokristallen zur intravenösen Applikation, wobei die Teilchen mit Phospholipiden umhüllt werden. Es wird ausschließlich von einer Stabilisierung von Nanokristallen durch Phospholipide berichtet. Es werden darin abbauende Verfahren (Ultraschall, Luftstrahlmühle, Hochdruckhomogenisation) zur Reduktion der Partikelgröße aber auch aufbauende Verfahren beschrieben. Im Falle der aufbauenden Verfahren werden  
35 Arzneistoff und Phospholipid gemeinsam in einem organischen Lösungsmittel gelöst und anschließend gemeinsam durch sprühtrocknen gefällt. Hierfür ist eine "in-flight crystallization"

angegeben: Eine Lösung von Arzneistoff und Lipid wird sprühgetrocknet. Die Ausfällung erfolgt während der Sprühtrocknung der Lösung. Die Partikelgröße wird somit durch den Sprühtrocknungsprozess determiniert, da es vorher keine festen Teilchen gibt.

5 Ein anderes beschriebenes Verfahren ist die "solvent dilution". Hierbei wird eine organische Lösung des Lipids und des Arzneistoffes in Wasser gegeben, wodurch der Arzneistoff und das Lipid ausfallen. Die gefällten Kristalle werden durch Filtration oder Sedimentation gewonnen. Es handelt sich bei den beiden genannten  
10 aufbauenden Verfahren um eine wasserunlösliche Umhüllung der Kristalle durch ein Lipid. Bei diesem Verfahren ist der lipophile Wirkstoff zusammen mit einem lipophilen Hilfsstoff im organischen Lösungsmittel gelöst. Beide, d.h. der Wirkstoff und der Hilfsstoff, werden durch Zugabe von Wasser ausgefällt.

15 Eine Mikronisation in Gegenwart von Phospholipiden beschreiben auch Pace et al. (Pharmaceutical Technology, 1999 (3), Seite 116-134). Es wird eine Zerkleinerung mittels Scherkräften oder  
20 impaction mittels Homogenisationstechniken bzw. Mahltechniken beschrieben.

Die US-A-5 811 609 und die die WO 91/06292 berichten eine Nassmahlung in Gegenwart von Hydrokolloiden.

25 Gemäß der DE-A-44 40 337 werden NanoCrystals<sup>®</sup> durch eine Hochdruckhomogenisation oder mittels eines Mahlprozesses (Perlenmühle) hergestellt. R.H. Müller beschreibt in einem Übersichtsartikel (R.H. Müller, G.E. Hildebrand, Moderne Arzneiformen, WVG 1997, S. 273 ff.) die Trockenmahlung in einer  
30 Gasstrahlmühle, die Nassmahlung in einer Perlenmühle sowie die Hochdruckhomogenisation als Möglichkeiten zur Herstellung von Nanosuspensionen.

35 Ein weiteres häufig angewandtes Verfahren zur Zerkleinerung mittels eines Mahlprozesses ist die Hochdruckhomogenisation. Aufgrund der hohen Energiedichte, die der in einem Atomkraftwerk entspricht (Müller, R.H., Böhm, H.L., Grau, M.J., 1999. Nanosus-

pensionen - Formulierungen für schwerlösliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit; 1. Herstellung und Eigenschaften. Pharm. Ind. 61, 74 - 78), resultieren hier amorphe Nanosuspensionen.

5

Generell ist bei allen zerkleinernden Verfahren die Gefahr des Abriebes beispielsweise der Mahlkugeln (insbesondere bei einer parenteralen Applikation von Bedeutung) sowie die mechanische und (insbesondere bei trockenen Zerkleinerungsprozessen) thermische Belastung des zu mahlenden Gutes problematisch. Luftstrahlmühlen führen darüber hinaus zu einer breiten Partikelgrößenverteilung, die einen Abtrennschritt erforderlich macht und somit auch die Wirtschaftlichkeit in Frage stellt.

10

15 In der Literatur sind wie bereits erwähnt auch aufbauende Verfahren beschrieben. Bei den bekannten Verfahren wird jedoch häufig ein sehr hoher (>50%) Hilfsstoffanteil benötigt, so dass man eher von einer Einbettung sprechen muß, was auch durch Angaben über amorphe Strukturen unterstrichen wird.

20

Ruch und Matijevic (J. Coll. Interf. Sci 229, 207 - 211, 2000) stellen fest, dass es zwar zahlreiche Dispersionen anorganischer Stoffe gibt, stabile Dispersionen aus organischen Stoffen jedoch nicht erfolgreich beschrieben wurden. Ausnahmen hiervon sind lediglich Polymer-Latices sowie die bereits oben erwähnten Carotenoid-Dispersionen. Andere gleichförmige Teilchen organischer Stoffe sind nicht bekannt.

5

In dem Verfahren der US-A-4 540 602 wird eine feine Emulsion des lipophilen, in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelösten Arzneistoffes in Gegenwart von Stabilisatoren in Wasser hergestellt. Dieses Verfahren ähnelt einer klassischen Mikroverkapselung.

30

35 Die US-A-4 826 689 beschreibt die Fällung amorpher organischer Stoffe mit dem Ziel einer Verwendung dieser ausgefällten Stoffe für eine i.v. Applikation.

Die US-A-5 726 642, die US-A-5 665 331 und die US-A-5 662 883 (alle Bagchi et al.) beschreiben eine Mikropräzipitation unter Verwendung oberflächenaktiver Materialien. Voraussetzung ist jedoch in jedem Fall die Lösung des Arzneistoffes in einer Lauge und die Zugabe einer anionischen oberflächenaktiven Substanz, die eine Molekülstruktur aufweist, die zu mind. 75% mit dem Arzneistoff übereinstimmt. Die Ausfällung wird durch eine pH-Wert-Verschiebung in den saueren Bereich bewirkt.

10 In der US-A-5 700 471 ist die Herstellung einer Zubereitung mit amorphem Farbstoff oder amorphem Arzneistoff beschrieben. Der Stoff wird geschmolzen und die erhaltene Schmelze wird anschließend in Wasser emulgiert und sprühgetrocknet.

15 In der US-A-5 133 908 ist eine Fällung beschrieben, die zu einer Matrixbildung führt. Durch die Fällung eines Proteines wird eine kolloidale Zubereitung gebildet, wobei die Fällungsflüssigkeit eine Temperatur aufweist, die höher ist als die Koagulationstemperatur des Proteins. Es kommt zur Bildung von sphärischen  
20 Teilchen vom Matrixtyp.

Auch in der US-A-5 118 528 wird die Bildung von Matrixpartikeln durch Fällung beschrieben. Der Arzneistoff und ein filmbildendes Material werden gemeinsam gefällt, wobei sich wiederum sphärische  
25 Teilchen vom Matrixtyp ergeben.

In der US-A-4 107 288 sind Zubereitungen zur Verwendung bei i.v. Applikationen beschrieben. Hier ist der biologisch aktive Stoff in eine Matrix (crosslinked matrix of macromolecules) eingelagert. Die Quervernetzung der Matrix wird beispielsweise durch  
30 Glutaraldehyd bewirkt.

In der US-A-5 932 245 ist die Herstellung von Nanopartikeln aus schwer wasserlöslichen Arzneistoffen beschrieben. Voraussetzung  
35 hierbei ist jedoch eine Oberflächenladung des Arzneistoffes. Als Hilfsstoff wird Gelatine verwendet und der pH-Wert ist so



eingestellt, dass der Arzneistoff negativ und die Gelatine positiv geladen ist.

5 In der EP-A-0 410 236 und der US-A-5 364 563 werden eine Sprüh-  
trocknung zur Herstellung von mikronisiertem Carotin beschrieben.  
Eine Emulsion von Carotin wird dabei mittels Sprühtrocknung  
getrocknet.

10 Andere Quellen (US-A-4 522 743, US-A-5 968 251 (=DE 196 37 517  
A1), D. Horn: Preparation and characterization of microdisperse  
bioavailable carotenoid hydrosols, Die Angewandte Makromolekulare  
Chemie 166/167, 1989, Seite 139-153; Informationsbroschüre "Kolloide",  
herausgegeben von BASF AG, S. 50f, Horn und Rieger in  
15 Angewandte Chemie, 2001, 113, 4460 - 4492) beschreiben ein Ver-  
fahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Caro-  
tinpräparaten. Es wird hauptsächlich von Gelatine als Stabili-  
sator berichtet, wobei das Verhältnis Carotin zu Gelatine mit  
1:2,5 als äußerst unbefriedigend bewertet werden muß. Werden die  
weiteren erforderlichen Hilfsstoffe berücksichtigt, wird eine  
20 Zubereitung beschrieben, die lediglich 12,5 Gew.% Carotin  
enthält. Es liegt also wiederum eher eine Einbettung vor. Das  
Carotin liegt amorph vor. Der hohe Hilfsstoffanteil wirkt  
kristallisationsverhindernd. Ein weiteres Patent (US-A-4 726 955)  
beschreibt den Einsatz von Milch als Fällungsmittel, wobei deren  
25 Koagulation in Gegenwart von Alkoholen genutzt wird.

Die Herstellung von Budesonid-Partikeln im Mikrometerbereich  
beschreiben Ruch und Matijevic (J. Coll. Interf. Sci 229, 207-  
211, 2000), wobei zum Teil mit Hilfe von Ultraschall gearbeitet  
30 wird. Verglichen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren sind die  
erhaltenen Budesonid-Partikel gegen ein Teilchengrößenwachstum  
nicht ausreichend stabilisiert. Es zeigt sich eine starke Ab-  
hängigkeit der Partikelgröße von der Geschwindigkeit des Trock-  
nungsvorganges. Die gefällten Dispersionen zeigen ein Teilchen-  
35 größenwachstum und auch das Trockenprodukt lässt sich nicht re-  
dispergieren, ohne dass sich Form und Größe verändern. Es wird

eine breite Partikelgrößenverteilung sowie eine Agglomeration der Partikeln beschrieben.

5 Gaßmann, List und Sucker (Eur. J. Pharm. Biopharm. 40 (2), 1994, S.64-72) sowie List und Sucker (US-A-5 389 382) beschreiben eine Hydrosolherstellung durch Fällung in Gegenwart von Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Poloxameren mit anschließender Gefrier- bzw. Sprühtrocknung. Es wird wiederum ein amorphes Produkt erhalten.

10 Die US-A-4 826 689 beschreibt die Herstellung amorpher Partikel schwerlöslicher Arzneistoffe durch Fällungsprozesse. Generell stellt sich bei amorphen Produkten die Problematik der Stabilität. Über den Verwendungszeitraum, bei verschiedenen Temperaturen oder auch bei Weiterverarbeitung darf keine Kristallisation eintreten. Außerdem sind zur Stabilisierung hohe Hilfsstoffanteile  
15 notwendig.

Esumi et al. (Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 11, 1998, Seite 223-229) beschreiben eine feine, wässrige Suspension. Der  
20 Arzneistoff CT 112 bildet nur schwer zu stabilisierende Suspensionen. Die beschriebene Methode beschreibt einen Weg der Stabilisierung, wobei die Suspension durch Zugabe von Säure zu einer alkalischen Lösung gebildet wird, die neben dem Arzneistoff auch PVP und Cellulose enthält. Die Polymere wirken als Dispergierhilfsmittel und verhindern ferner eine Kristallisation. Es liegt  
25 demnach eine Suspension mit amorpher fester Phase vor.

Ein weiterer Weg der aufbauenden Herstellung mikronisierter Stoffe ist die Fällung aus überkritischen Gasen (Kerc, J., Srcic, S., Knez, Z., Sencar-Bozic, P., 1999. Micronization of drugs using supercritical carbon dioxide. Int. J. Pharm. 182, 33-39; Steckel, H., Thies, J., Müller, B. W., 1997. Micronizing of steroids for pulmonary delivery by supercritical carbon dioxide. Int. J. Pharm. 152, 99-110). Nachteilig bei dieser Technik ist  
30 der hohe apparative Aufwand aufgrund des hohen Druckes, der zum Erreichen des überkritischen Gases erforderlich ist.  
35

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem schnell, kostengünstig und mit geringem technischem Aufwand die Herstellung von Teilchen mit einer Größe im Mikro- und Nanometerbereich möglich ist. Gleichzeitig sollen dabei die mit den üblichen abbauenden (zerkleinern-  
5 den) Verfahren verbundenen Nachteile vermieden werden. Ferner soll eine Möglichkeit geboten werden, schnelllösliche Arzneistoffzubereitungen herzustellen, die den Arzneistoff in feinteiliger Größe enthalten. Ebenso soll die Anwendung auf anderen  
10 Gebieten möglich sein, bei denen wünschenswerterweise feinteilige schwerlösliche Feststoffe eingesetzt werden. Das resultierende Pulver soll gute Eigenschaften aufweisen, beispielsweise fließfähig sein und keine starke Kohäsion zeigen, was beispielsweise bei pulmonaler Anwendung vor allem in Pulverinhalatoren von  
15 Bedeutung ist.

Diese Aufgabe wird gemäß Anspruch 1 durch ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanoteilchen einer Substanz gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Substanz in einem Lösungsmittelsystem dafür gelöst wird und anschließend ein Nicht-  
20 Lösungsmittel für diese Substanz, das mit dem Lösungsmittelsystem für diese Substanz prinzipiell mischbar ist, zugesetzt wird, wodurch die Substanz unter Bildung einer Dispersion von Teilchen ausgefällt wird, die eine Größe im Bereich Mikro- oder Nanometerbereich aufweisen.

Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Die Substanz kann in dem Lösungsmittel eine temporäre Mischungslücke bilden, so dass die primäre Kristallisation in einem Zweiphasensystem abläuft. Gleichfalls ist die Herstellung durch Zugabe der Substanzlösung in das Nichtlösemittel oder durch eine gegenseitige Vermischung beispielsweise in einem Mischer möglich.

35 Die Ausfällung, vorzugsweise unter Kristallisation, erfolgt dabei aufgrund einer schnell eintretenden Übersättigung.

Dies kann durch ein "Solvent-Change"-Verfahren, ein "Temperature-Change"-Verfahren oder eine "Solvent Evaporation" oder eine Druckänderung erreicht werden. Auch ist eine Kombination mehrerer dieser Verfahren möglich.

5

Die Ausfällung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines oder mehrerer Additive, die das Kristallgrößenwachstum der entstehenden Teilchen reduzieren, d.h. Kristallwachstumsinhibitoren.

- 10 Das Lösungsmittelsystem kann ein oder mehrere Lösungsmittel für die Substanz umfassen. Geeignete Lösungsmittel können aus der Gruppe der aliphatischen oder aromatischen Alkohole, Ketone, Nitrile und Ether ausgewählt sein, insbesondere können sie eines von Isopropanol, Ethanol, Methanol, Aceton und Acetonitril, 15 Tetrahydrofuran (THF), Propylenglykol, Glycerol und Dimethylformamid (DMF) umfassen. Auch ist bei einer pH-abhängigen Löslichkeit der Substanz eine Lösung in sauer bzw. alkalisch eingestelltem Wasser möglich.

- 20 Anwendbar ist das Verfahren auf alle Stoffe mit geringer Löslichkeit im dem verwendeten Nicht-Lösungsmittel (Fällungsmedium). Im Falle von Wasser als Fällungsmittel ist es daher auf alle schlecht wasserlöslichen Stoffe (schwer löslich, sehr schwer löslich, praktisch unlöslich; entsprechend einer Wasserlöslichkeit kleiner 1 g/100 ml, vorzugsweise kleiner < 0,1 g/100 ml) 25 anwendbar, wie beispielsweise auf schwerlösliche Arzneistoffe und Vitamine. Diese Schwerlöslichkeit kann auch durch den Octanol/-Wasser-Verteilungskoeffizienten charakterisiert werden, der vorzugsweise > 1,5 liegen sollte.

30

Geeignete Nicht-Lösungsmittel sind, natürlich in Abhängigkeit von der jeweiligen Substanz, beispielsweise eines oder mehrere ausgewählt aus Wasser, Ketonen, kurzkettigen Alkoholen, DMF, THF, Nitrilen, Glycerol und Propylenglykol.

35

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung mikronisierter oder kolloidaler Pulver mit einem Hilfsstoffanteil

von deutlich unter 50 Gew.%. Falls gewünscht, können jedoch auch höhere Anteile an Hilfsstoff verwendet werden. Dies ist jedoch für die Stabilität der Teilchen des Endproduktes nicht erforderlich, die

5

- ▶ sich durch eine mittlere Teilchengröße von 100  $\mu\text{m}$  bis 10 nm, vorzugsweise 50  $\mu\text{m}$  bis 20 nm, insbesondere 30  $\mu\text{m}$  bis 30 nm und besonders bevorzugt 15  $\mu\text{m}$  bis 100 nm auszeichnen,
- ▶ eine enge Partikelgrößenverteilung aufweisen (dies unterscheidet sie von beispielsweise durch eine Luftstrahlmühle zerkleinerten Partikeln, die meist eine so breite Partikelgrößenverteilung besitzen, dass eine Fraktionierung des Produktes erforderlich ist),
- ▶ kristallin oder amorph, vorzugsweise aber kristallin sind,
- ▶ als Feststoff in festen Darreichungsformen wie Kapseln, Tabletten oder Dragees eingesetzt werden können,
- ▶ die eine beschleunigte Auflösungscharakteristik sowie eine verbesserte Benetzbarkeit aufweisen, wobei der Grund eine vergrößerte benetzbare Oberfläche ist,
- ▶ parenteral einsetzbar sind,
- ▶ in halbfeste Systeme eingearbeitet werden können (z. B. zu therapeutischen, kosmetischen, stabilisierenden oder färbetechnischen Zwecken),
- ▶ inhalativ verabreicht werden können (Pulverinhalation oder Suspensionsaerosol aus einem Druckbehältnis),
- ▶ nach Redispergierung in flüssigen Zubereitungen verwendet werden können, ohne dass ein Partikelgrößenwachstum stattfindet.

10

15

20

25

30

Eine Flotation, wie sie häufig bei einem mechanisch zerkleinerten Arzneistoff auftritt, ist nicht zu beobachten.

Neben der Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit ist bei einer deutlichen Reduktion der Teilchengröße (besonders bei einer Teilchengröße von  $< 1 \mu\text{m}$ ) die Sättigungslöslichkeit erhöht.

35

Durch den höheren Lösedruck wird der Arzneistoff beschleunigt freigesetzt. Da er sich anschließend in einem größeren Kompartiment verteilen kann, bzw. abtransportiert wird, kann es nicht zu einer Rekristallisation kommen.

5

Bei Einsatz in Suspensionen erfolgt aufgrund der kleinen Partikelgröße keine bzw. eine nur äußerst langsame Sedimentation. Ein gebildetes Sediment lässt sich sehr leicht aufschütteln, da aufgrund der geringen Teilchengröße sowie der engen Partikelgrößenverteilung kein Cacking stattfindet.

15 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der so hergestellten Produkte zur Herstellung pharmazeutischer Darreichungsformen. Ebenso ist erfindungsgemäß eine Anwendung in der Lebensmitteltechnologie, der Kosmetik, des Pflanzenschutzes oder auf dem Gebiet der Färbetechniken umfaßt. Der Einsatz in flüssigen Zubereitungen kann dabei beispielsweise Färbezwecken oder auch therapeutischen Zwecken dienen. Auch ist die Verwendung einer Dispersion von kolloidalen Farbstoffpigmenten (vorzugsweise 20 10 nm - 500 nm) beispielsweise in einer Tinte, beispielsweise zur Anwendung in Tintenstrahldruckern möglich.

Erreicht werden diese Eigenschaften beispielsweise durch die im folgenden beschriebenen Verfahrensschritte:

25

Das angewandte Verfahren geht von einer Lösung der in dem Nichtlösungsmittel bzw. Fällungsmittel wenig- oder schwerlöslichen Substanz in einem mit diesem Fällungsmittel mischbaren Lösungsmittelsystem aus. Bei in Wasser schwerlöslichen Substanzen (auf 30 die in dieser Beschreibung im Wesentlichen Bezug genommen wird, ohne jedoch hierauf einzuschränken) kommen als Lösungsmittel beispielsweise Alkohole wie Ethanol, Methanol, Isopropanol, Glycerol und Propylenglykol, Ketone wie Aceton, Ether wie THF, DMF und Nitrile wie Acetonitril in Frage. Auch ist der Einsatz 35 von hydrophoben Lösungsmitteln sowohl als Lösungs- als auch als Fällungsmittel möglich, wie beispielsweise Dichlormethan, Ether, oder Hydrofluoralkane. Aus dieser Lösung wird durch Zugabe des

Fällungsmittels wie beispielsweise Wasser eine Dispersion hergestellt.

5 Auch eine umgekehrte Prozessführung, d.h. die Zugabe der Substanzlösung in das Fällungsmittel, ist möglich. Auch wenn bei dem hier beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren in Wasser schwerlösliche Stoffe im Vordergrund stehen, ist ein umgekehrter Prozess, also die Fällung von wasserlöslichen Substanzen mit organischen Fällungsmitteln ebenso möglich.

10

Um bei Kristallen das Kristallwachstum weiter zu reduzieren, werden gegebenenfalls Kristallwachstumsinhibitoren bzw. Stabilisatoren zugesetzt.

15 Die Dispersion kann anschließend durch eine Trocknung (beispielsweise Sprühtrocknung, Solvent Evaporation oder Gefriertrocknung), einen Filtrationsschritt oder eine Kombination mehrerer dieser Verfahren in ein Pulver überführt werden.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich sowohl diskontinuierlich (d. h. zunächst wird chargenweise eine Dispersion hergestellt, die anschließend in ein Trockenpulver überführt wird) oder auch kontinuierlich durchführen (d. h. gleichzeitiges Zuführen von Lösung und Fällungsmittel in einem geeigneten Verhältnis und deren Mischung beispielsweise in einem statischen Mischer. Hier kommt es im Mischer, also z. B. unmittelbar vor der Sprühdüse des Sprühturmes, zur Ausfällung und damit zur sofortigen Trocknung der hier gebildeten Dispersion). Eine Veränderung der Teilchengröße findet während des Sprühprozesses auch hier nicht statt.

30

Als Hilfsstoffe zur Kristallwachstumsinhibierung/Stabilisierung der Dispersion, die im Fall von Wasser als Fällungsmittel vorzugsweise wasserlöslich sind, eignen sich beispielsweise:

- 35
- ▶ Polyvinylalkohol, PVA
  - ▶ Celluloseether wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylmethyl-

cellulose (HPMC), Methylcellulose (MC), Methylhydroxyethyl-cellulose (MHEC)

- ▶ Caseinate (wie z. B. Calciumcaseinat) oder Casein
- ▶ Natriumalginat

5 ▶ Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Propf-Copolymer (z.B. Kollicoat<sup>®</sup> IR)

- ▶ Polyvinylpyrrolidon, Povidon, PVP
- ▶ Hydroxyethylstärke, HES (wie z. B. HES 130, 400)
- ▶ Polyacrylate/Polymethacrylate (wie z. B. Eudragit<sup>®</sup> L)

10 ▶ Chitosan (ggf. unter Einstellung eines pH-Wertes, der zu einer Ladung des Chitosans führt)

- ▶ Agar
- ▶ Pektin
- ▶ Zucker wie z. B. Trehalose

15 ▶ Dextrane (wie z. B. Dextran 20, 60, 200)

- ▶ Gelatine A, Gelatine B (ggf. unter Einstellung eines pH-Wertes, der zu einer Ladung der Gelatine führt)

▶ Gummi arabicum

- ▶ Tenside wie beispielsweise

20

- Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Blockpolymere (Poloxamere) (ist zu bevorzugen, da keine Mizellbildung),

- partielle Fettsäureester des Polyoxyethylensorbitans, wie beispielsweise Polyethylenglykol(20)sorbitanmonolaurat, -monopalmitat, -monostearat, -monooleat; Polyethylenglykol(20)sorbitantristearat und -trioleat; Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat; Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat (auch bezeichnet als Polysorbate)

30

- Polyoxyethylenfettalkoholether, wie beispielsweise Polyoxyethylen(4)laurylether, Polyoxyethylen(23)laurylether, Polyoxyethylen(10)cetylether, Polyoxyethylen(20)cetylether, Polyoxyethylen(10)stearylether, Polyoxyethylen(20)stearylether, Polyoxyethylen(10)oleylether, Polyoxyethylen(20)oleylether (auch bezeichnet als Macrogolfettsäureether)

35

- Polyoxyethylenfettsäureester, wie beispielsweise Polyoxyethylenstearat,



- Ethoxylierte Triglyceride, wie Polyoxyethylen-Glycerolfettsäureester, wie beispielsweise Polyoxyethylen-glycerolmonoisostearat,
- Zuckerester (wie z. B. Saccharosemonolaurat, Saccharosemonopalmitat, Saccharosemonostearat, Saccharosemonomyristat, Saccharosemonooleat),
- Zuckerether
- Alkaliseifen (Fettsäuresalze), wie beispielsweise Natriumlaurat, -palmitat, -stearat, -oleat,
- ionische und zwitterionische Tenside, z. B. Betaine, wie beispielsweise Cocobetain
- Phospholipide.

Auch die Verwendung von weiteren Hilfsstoffen wie beispielsweise Weichmachern ist möglich. Es können auch Stabilisatoren in Bezug auf andere Funktionen hinzugefügt werden, z. B. bei Verwendung oxidationsempfindlicher Stoffe.

Die Additive werden vorzugsweise im Fällungsmittel gelöst, können aber auch im Lösungs- bzw. im Nicht-Lösungsmittel gelöst bzw. suspendiert werden.

Die Konzentration an Kristallwachstumsinhibitor liegt bezogen auf die auszufällende Substanz üblicherweise im Bereich von 0,01 bis 50 Gew.%, vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.% und bevorzugt 0,5 bis 20 Gew.%.

Die Erfindung liefert in einer bevorzugten Ausführungsform ein Verfahren zur Bildung von Kristallen mit deutlich reduzierter Kristallgröße. Die Kristalle können als mikronisiert bis kolloidal bezeichnet werden. Das Verfahren verzichtet auf eine mechanische Zerkleinerung größerer Kristalle, sondern begrenzt das Kristallgrößenwachstum durch geeignete Maßnahmen. Es handelt sich somit um ein aufbauendes Verfahren. Die resultierenden Kristalle zeigen beispielsweise eine Kristallgröße von 100  $\mu\text{m}$  bis 10 nm, vorzugsweise 50  $\mu\text{m}$  bis 20 nm, insbesondere 30  $\mu\text{m}$  bis 30 nm und besonders bevorzugt 15  $\mu\text{m}$  bis 100 nm.

Die somit hergestellten Kristalle zeigen eine beschleunigte Auflösung, so dass bei Anwendung auf dem Arzneistoffsektor bei Arzneistoffen, bei denen die Lösungsgeschwindigkeit den die Bioverfügbarkeit limitierenden Schritt darstellt, eine beschleunigte Anflutung im Blutplasma sowie eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit resultieren.

Die somit hergestellten Kristalle zeigen außerdem eine - verglichen mit abbauenden Zerkleinerungsverfahren - geringe Kohäsivität. Ferner sind sie nicht elektrostatisch aufgeladen. Dies ermöglicht ihre Anwendung in Gebieten, wo ein leicht zu dispergierendes Pulver erforderlich ist wie beispielsweise in Arzneiformen zur pulmonalen Anwendung.

Bei einer Partikelgröße von < 400 nm, vorzugsweise von < 200 nm, ist eine Sterilfiltration möglich. Dies ermöglicht die Herstellung von parenteral oder ophthalmologisch zu applizierenden Zubereitungen thermolabiler Wirkstoffe, da eine Hitzesterilisation durch eine Sterilfiltration ersetzt werden kann.

Als wenig oder schwerlösliche Arzneistoffe kommen beispielsweise Itraconazol, Ketoconazol, Ibuprofen, Beclometasondipropionat sowie weitere Arzneistoffe, die den oben angegebenen Kriterien in der Schwerlöslichkeit entsprechen in Frage. Es können auch Gemische solcher Arzneistoffe eingesetzt werden.

Weitere geeignete wenig- oder schwerlösliche Stoffe sind beispielsweise Carotinoide wie Beta-Carotin, Lycopin, Lutein, Canthaxanthin, Astaxanthin oder Zeaxanthin.

Auch eignen sich die hergestellten Teilchen, insbesondere Kristalle, zum Einsatz in kolloidalen Lösungen (z.B. wässrigen Farbstofflösungen schwerlöslicher Farbstoffe).

Ein exemplarisches Schema der Herstellungsschritte des erfindungsgemäßen Verfahrens ist nachstehend verdeutlicht:

- ▶ Lösen in der Mutterlauge
- ▶ Ausfällung im Nicht-Lösungsmittel ggf. in Gegenwart von Stabilisatoren
- ▶ gegebenenfalls Trocknung (Sprühtrocknung, Gefriertrocknung, Solvent evaporation)
- ▶ gegebenenfalls Gewinnung des Produktes durch Filtrationstechniken bzw. Umkehrosmose und
- ▶ gegebenenfalls Redispergierung.

Die Partikelgröße wird unmittelbar bei der Ausfällung der Teilchen und somit bei der Herstellung der Dispersion festgelegt. Die Sprühtrocknung beeinflusst die Größe der einzelnen Teilchen nicht. Es kommt lediglich zu einer Trocknung der vorgelegten Dispersion. Da die Partikelgröße sowie die Partikelgrößenverteilung nicht durch den Sprühtrocknungsprozess bestimmt wird, kann der Sprühtrocknungsprozess im Gleichstromverfahren durchgeführt werden. Besonders für thermolabile Stoffe ist dies zu bevorzugen. Natürlich sind auch nach dem Gegenstromverfahren arbeitende Sprühtürme verwendbar. Es können zusätzliche Verarbeitungshilfsstoffe zugesetzt werden, wie beispielsweise Lactose oder Mannitol. In der Regel ist jedoch eine Sprühtrocknung der Dispersion ohne weitere Hilfsstoffzusätze möglich.

Ein weiteres geeignetes Verfahren zur Trocknung ist die Gefriertrocknung oder die Solvent Evaporation-Methode oder eine Kombination mehrerer Verfahren. Es können aber auch andere Trocknungsverfahren eingesetzt werden. Auch ist eine Produktgewinnung durch Filtrationstechniken geeignet.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren handelt es sich somit um ein Verfahren, das sehr einfach mit einem äußerst geringen technischen Aufwand, nahezu allerorts anwendbar ist und zu einem hohen Beladungsgrad des Endproduktes führt. Da das Produkt vorzugsweise kristallin vorliegt, ist seine Stabilität gegeben, vor allem im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen amorphen Produkten. Eine thermische Belastung wie bei Mahlprozessen findet nicht statt.

Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Herstellung einer mikronisierten Arzneistoffzubereitung (bzw. Stoffzubereitung) mit einem (Arznei-)Stoffanteil von über 50 Gew.% (m/m). Gegenüber den üblichen abbauenden Verfahren weist das erfindungsgemäße Verfahren den Vorteil auf, dass kein Eintrag mechanischer Energie zur Zerkleinerung notwendig ist. Demzufolge sind alle Kristalloberflächen natürlichen Ursprunges, keine Bereiche unterschiedlicher Energie (wie sie bei mechanischer Zerkleinerung resultieren) existieren. Bei mechanischer Zerkleinerung resultieren Bruchkanten, die in der Regel unpolar sind.

Ein anderes häufig angewandtes Verfahren zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit ist die Einkapselung eines schwerlöslichen Arzneistoffes in Cyclodextrine. Allerdings weisen cyclodextrinhaltige Feststoffe einen nur sehr geringen Arzneistoffgehalt von in der Regel deutlich unter 50 Gew.% (m/m) auf. Ein weiterer Nachteil einer Komplexierung mit Hilfe von Cyclodextrinen ist, dass dieses Verfahren nicht universell einsetzbar ist, da eine Affinität des Arzneistoffes zum Cyclodextrin erforderlich ist. Hierfür ist in erster Linie eine bestimmte Molekülgeometrie erforderlich. So kann z.B. durch große Substituenten eine wirksame Einkapselung verhindert werden. Ein Zusammenhang zwischen der Tendenz zur Komplexbildung und den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes besteht in der Regel nicht. Im Gegensatz ist der Einsatz des hier beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahrens an die physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes (z.B. Löslichkeit im Lösungsmittel und Unlöslichkeit im Fällungsmittel) gebunden. Die Unlöslichkeit beispielsweise in Wasser stellt also zugleich das Problem der geringen Lösungsgeschwindigkeit (und somit der geringen Bioverfügbarkeit) wie auch die Problemlösung dar. Somit ist das erfindungsgemäße Verfahren an den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes orientiert und demzufolge bei allen (Arznei-)Stoffen, die die genannten problematischen physikochemischen Eigenschaften aufweisen, universell einsetzbar.

Im Folgenden sind einige Anwendungsbeispiele aus dem pharmazeu-  
tischen Bereich angegeben, um das erfindungsgemäße Verfahren  
näher zu erläutern, ohne es jedoch auf diese einzuschränken. Es  
wird deutlich, dass das vorgestellte Verfahren eine drastische  
5 Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit des Feststoffs ermöglicht und  
bei den verschiedensten (Arznei-)Stoffen anwendbar ist. Andere  
Beispiele illustrieren die Eignung des leicht zu dispergierenden,  
wenig kohäsiven Pulvers in der pulmonalen Anwendung, wobei eine  
drastische Steigerung des lungengängigen Anteils zu beobachten  
10 ist. Der Wirkstoff erreicht bevorzugt seinen Wirkort, eine un-  
erwünschte Partikeldeposition beispielsweise im Rachenbereich  
findet kaum statt.

### Beispiele

15

#### Beispiel 1: Itraconazol

0,75 g Itraconazol werden in 500 ml Aceton gelöst. Zur Fällung  
wird eine 0,005 gew.%ige Lösung von HPMC 4000 (4000ml) in Wasser  
20 eingesetzt. Die Lösungen werden schnell vereinigt. Die Partikel-  
größenverteilung in der resultierenden Dispersion wird laserdif-  
fraktometrisch bestimmt.

Aus den Abbildungen Abb. 1 wird deutlich, dass eine effektive  
5 Stabilisierung erzielt wurde: Dargestellt ist die Partikelgrößen-  
verteilung 24h nach erfolgter Fällung.

Besonders deutlich wird die Stabilisierung des kolloidalen Zu-  
standes bei Vergleich des Partikelgrößenwachstums, wenn nur mit  
30 Wasser ohne Hilfsstoffe gefällt wird (Abb. 2).

Die Dispersion wird sprühgetrocknet (möglichst unverzüglich nach  
der Fällung; wie die Partikelgrößenverteilungen zeigen, ist aber  
auch eine Zwischenlagerung möglich). Das sprühgetrocknete Produkt  
35 (Arzneistoffgehalt = 78,95 Gew.%) weist eine Partikelgrößenver-  
teilung auf, die der Dispersion entspricht, wie aus der REM-  
Aufnahme (Abb. 3) deutlich wird.

Die Partikelgröße wird demzufolge bereits bei der Herstellung der Dispersion bestimmt. Die Sprühtrocknung beeinflusst die Partikelgröße nicht. Es kommt lediglich zu einer Trocknung der vorgelegten Dispersion. Die beschleunigte Auflösungsgeschwindigkeit wird in Abb. 4 gezeigt.

#### Beispiel 2: Ketoconazol

0,5 g Ketoconazol werden in 100 ml Aceton gelöst. Zur Fällung wird eine 0,025 gew.%ige Lösung von HPMC 4000 (800ml) in Wasser eingesetzt. Die Lösungen werden schnell vereinigt. Die Partikelgrößenverteilung in der resultierenden Dispersion wird laserdiffraktometrisch bestimmt. Aus Abbildung 5 wird deutlich, dass eine effektive Stabilisierung erzielt wurde: Dargestellt ist die Partikelgrößenverteilung 60 min nach erfolgter Fällung. Die Dispersion wird sprühgetrocknet (möglichst unverzüglich nach der Fällung; wie die Partikelgrößenverteilungen zeigen, ist aber auch eine Zwischenlagerung möglich). Das sprühgetrocknete Produkt (Arzneistoffgehalt = 71,4 Gew.%) weist eine Partikelgrößenverteilung auf, die der der Dispersion entspricht, wie aus der REM-Aufnahme (Abb. 6) deutlich wird. Nach Redispergierung in Wasser wird eine Dispersion erhalten, deren Partikelgrößenverteilung (Abb. 7) dem sprühgetrockneten Produkt entspricht, was die Stabilität unterstreicht. Es ist kein Partikelgrößenwachstum festzustellen. Bei Bestimmung der Pulver-Dissolution ist eine deutliche Steigerung der Freisetzungsrates feststellbar (Abb. 8).

#### Beispiel 3: Ibuprofen

2,5 g Ibuprofen werden in 50 ml Isopropylalkohol gelöst. Zur Fällung wird eine 0,1 gew.%ige Lösung von HPMC 15 (200ml) in Wasser eingesetzt. Die Lösungen werden schnell vereinigt.

Die Partikelgrößenverteilung in der resultierenden Dispersion wird laserdiffraktometrisch bestimmt. Aus den Abbildungen Abb. 9, Abb. 10, und Abb. 11 wird deutlich, dass eine effektive Stabilisierung erzielt wurde: Dargestellt ist die Partikelgrößen-

verteilung nach erfolgter Fällung, wobei eine mittlere Teilchengröße von 1800 nm vorliegt (Abb. 9). Die Dispersion wird direkt nach der Herstellung sprühgetrocknet. Das sprühgetrocknete Produkt (Arzneistoffgehalt = 92,6 Gew.%) weist eine Partikelgrößenverteilung auf, die der der Dispersion entspricht, wie aus der REM-Aufnahme (Abb. 10) deutlich wird. Nach Redispergierung in Wasser wird eine Dispersion erhalten, deren Partikelgrößenverteilung dem sprühgetrockneten Produkt entspricht, was die Stabilität unterstreicht. Es ist kein Partikelgrößenwachstum festzustellen. Die Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit wird in Abb. 12 verdeutlicht.

#### Beispiel 4: Ibuprofen, kontinuierlicher Prozeß

25 g Ibuprofen werden in 500 ml Isopropylalkohol gelöst. Zur Fällung wird eine 0,1 gew%ige Lösung von HPMC 15 (2000 ml) in Wasser eingesetzt. Die beiden Lösungen werden mittels einer handelsüblichen Schlauchpumpe im Verhältnis 1+4 in einen handelsüblichen statischen Mischer (z.B. einem Wendelmischer, Fa. Kennics) befördert, der sich unmittelbar vor der Sprühdüse des Sprühturmes befindet. Die hier gebildete Dispersion wird demzufolge unmittelbar nach ihrer Bildung getrocknet. Die Eigenschaften des gebildeten Produktes entsprechen denen aus Beispiel 3.

#### Beispiel 5: Beta Carotin:

2,4 g Betacarotin, 0,4 g Di-Alpha-Tocopherol und 0,75 g Ascorbylpalmitat werden in 10 ml Isopropylalkohol suspendiert. Unter Zugabe von 25 ml Isopropylalkohol wird für 0,4 Sekunden auf 175°C erwärmt und gemischt, wobei eine Lösung resultiert. Nun wird unmittelbar mit 220 ml einer wässrigen Lösung gefällt, die 0,1 Gew.% HPMC enthält. Dies entspricht einem Verhältnis HPMC zu Carotin von 9,1:90,9. Unter Berücksichtigung der Stabilisatoren entsteht ein Endprodukt mit einem Carotin-Anteil von 62,6 Gew.%. Die Trocknung erfolgt im Sprühturm. Es resultiert ein kolloidales Pulver.

**Beispiel 6: Beta Carotin:**

2,4 g Betacarotin, 0,4 g Di-Alpha-Tocopherol und 0,75 g Ascorbyl-  
palmitat werden in 10 ml Isopropylalkohol suspendiert. Unter  
5 Zugabe von 25 ml Isopropylalkohol wird für 0,4 Sekunden auf 175°C  
erwärmt und gemischt, wobei eine Lösung resultiert. Nun wird  
unmittelbar mit 220 ml einer wässrigen Lösung gefällt, die 0,2  
Gew.% HPMC enthält. Dies entspricht einem Verhältnis HPMC zu  
Carotin von 15,5:84,5. Unter Berücksichtigung der Stabilisatoren  
10 entsteht ein Endprodukt mit einem Carotin-Anteil von 59,3 Gew.%.  
Die Trocknung erfolgt im Sprühturm. Es resultiert ein kolloidales  
Pulver.

**Beispiel 7: Beclometasondipropionat**

15

Die Eignung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung  
pulmonaler Arzneistoffe zur Applikation mittels eines Pulver-  
inhalators (DPI) wird im folgenden Beispiel verdeutlicht:

1 g Beclometasondipropionat wird in 25 ml Aceton gelöst. Zur  
20 Fällung wird eine 0,01 gew.%ige Lösung von HPMC 50 (400 ml) in  
Wasser eingesetzt. Die Lösungen werden schnell vereinigt. Die  
sich ausbildende Dispersion wird sprühgetrocknet. Das sprühge-  
trocknete Produkt zeigt eine gleichmäßige, homogene, enge Par-  
tikelgrößenverteilung. Das Pulver zeigt eine nur sehr geringe  
5 Tendenz zur Agglomeration, eine sehr geringe Kohäsivität und ist  
nicht elektrostatische aufgeladen. Verglichen wird der aufbauend  
mikronisierte Arzneistoff mit Arzneistoff, der mit Hilfe einer  
Jet mill mikronisiert wurde. Hier zeigt sich eine starke Agglo-  
meration, sowie eine elektrostatische Aufladung, was während des  
30 Mikronisationsvorganges zu Problemen führt. Sowohl der aufbauend  
mikronisierte als auch der mit Hilfe der Jet-mill mikronisierte  
Arzneistoff werden zur Ermittlung der lungengängigen Fraktion mit  
Hilfe eines mehrstufigen-Flüssigkeitsimpaktors (Multi-Stage-  
Liquid-Impinger, MSLI) (ohne Zusatz weiterer Hilfsstoffe) ana-  
35 lysiert. Hier zeigen sich dramatische Unterschiede: Das Jet-mill  
mikronisierte Produkt besitzt eine fine particle fraktion (bezo-  
gen auf die im Applikator zur Verfügung gestellten Arzneistoff-



menge), FPF von 14,4 Gew.%; 36 Gew.% des Arzneistoffes verbleiben in der Applikationshilfe, weitere 22 Gew.% scheiden sich im Rachenbereich ab (und gelangen somit in den Verdauungstrakt, was zu Nebenwirkungen führen kann!) und 23% in den oberen Luftwegen.

5 Nur 14,4 Gew.% erreichen ihren eigentlichen Zielort. Ganz anders hingegen bei dem aufbauend mikronisierten Arzneistoff: Hier erreichen 84,4 Gew.% des im Applikator befindlichen Arzneistoffes ihren Wirkort in der Lunge. Die FPF liegt bei 84,4 Gew.%. Nur 0,8 Gew.% verbleiben in der Applikationshilfe. Nur 4,8 Gew.% des  
10 Arzneistoffes scheiden sich im Rachenbereich ab. Die Verteilung des Arzneistoffes wird in den Abbildungen Abb. 13 und Abb. 14 illustriert.

15 **Beispiel 8: kontinuierliches Verfahren für  
Beclometasondipropionat**

Die Anwendung des kontinuierlichen Verfahrens zur Herstellung von Arzneistoffen zur pulmonalen Applikation mittels eines Pulverinhalators (DPI) wird in folgendem Beispiel verdeutlicht:

20

100 g Beclometasondipropionat wird in 2500 ml Aceton gelöst. Zur Fällung wird eine 0,01 gew.%ige Lösung von HPMC 50 (400 ml) in Wasser eingesetzt. Diese Lösungen werden im Verhältnis 1 + 16 in einem statischen Mischer (Wendelmischer) vermischt, wo es zur  
5 Fällung des Arzneistoffes und damit zur Bildung einer feinpartikulären Dispersion kommt. Diese wird dem Sprühturm zugeführt. Das resultierende Mikronisat zeigt dieselben Eigenschaften wie im Beispiel 7 beschrieben.

30 **Beispiel 9: Beclometasondipropionat im Suspensionsaerosol**

Die Anwendung des Verfahrens zur Herstellung von Arzneistoffen zur pulmonalen Applikation mittels eines Suspensionsaerosols (Zubereitung im Druckbehältnis) wird in folgendem Beispiel  
35 verdeutlicht:

1 g Beclometasondipropionat wird in 25 ml Aceton gelöst. Zur Fällung wird eine 0,01 gew.%ige Lösung von HPMC 50 (400 ml) in Wasser eingesetzt. Die Dispersion wird sprühgetrocknet. Das resultierende Pulver wird in einem Suspensionsaerosol (Treibmittel: 5 FKW: HFA227) verarbeitet. Es resultiert eine gleichförmige Suspension. Auch hier wird eine hohe inhalierbare Fraktion sowie eine hohe content uniformity beobachtet.

**Beispiel 10:**

10

Das Itraconazol-Pulver aus Beispiel 1 wird in Wasser redispergiert. Es resultiert eine gleichförmige Dispersion, die auch nach 60 Tagen unverändert ist. Die Partikelgrößenverteilung, die 60 Tage nach Redispergierung gemessen wurde, ist in Abb. 15 gezeigt.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Kristallwachstumsinhibitor(en) ausgewählt ist aus Polyvinylalkoholen, Celluloseethern, Celluloseestern, Caseinaten, Casein, Natriumalginat, Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Propf-Copolymeren, Polyvinylpyrrolidon, Povidon, PVP, Hydroxyethylstärke, HES, Polyacrylaten/Polymethacrylaten, Chitosan, Agar, Pektin, Zucker, Dextranen, Gelatine A, Gelatine B, Gummi arabicum, Poloxameren, ethoxylierten Triglyceriden, Zuckerestern, Zuckerethern, Alkaliseifen (Fettsäuresalzen), ionischen und zwitterionischen Tenside, Polysorbaten, Polyoxyethylenfettalkoholethern, Polyoxyethylenfettsäureestern und Phospholipiden oder irgendwelchen Mischungen derselben, insbesondere solche ausgewählt aus der Gruppe der hydrophilen Polymere, insbesondere der Celluloseether.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an Kristallwachstumsinhibitor bezogen auf die auszufällende Substanz im Bereich von 0,01 bis 50 Gew.%, vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.% und bevorzugt 0,5 bis 20 Gew.% liegt.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen in kristalliner oder amorpher Form vorliegen und eine Größe von 100 µm bis 10 nm, vorzugsweise 50 µm bis 20 nm, insbesondere 30 µm bis 30 nm und besonders bevorzugt 15 µm bis 100 nm aufweisen.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz ein Wirkstoff ist.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion sprühgetrocknet oder gefriergetrocknet oder durch Solvent Evaporation getrocknet wird oder dass das Pulver durch Filtrationstechniken gewonnen wird oder dass eine Kombination verschiedener dieser Verfahren eingesetzt wird.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die nach diesem Verfahren mikronisierte Substanz einen Stoff oder Arzneistoff darstellt, der eine geringe Kohäsivität, eine geringe Adhäsivität sowie eine nur äußerst geringe elektrostatische Aufladung besitzt.
13. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 hergestellt worden sind, zur Herstellung von kolloidalen Dispersionen.
14. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 hergestellt worden sind, zur Herstellung von festen, halbfesten, flüssigen oder in Luft zu dispergierenden Arzneimitteln, Zubereitungen oder Anwendungsformen.
15. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 hergestellt worden sind, in Arzneimitteln, um die Lösungsgeschwindigkeit und damit die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs zu erhöhen.
16. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 hergestellt worden sind, in Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung.
17. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 hergestellt worden sind, in Arzneimitteln zur pulmonalen Anwendung in einem Pulverinhalator mit oder ohne Zusatz weiterer Hilfs- oder Trägerstoffe.
18. Verwendung von Mikro- und/oder Nanoteilchen, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 hergestellt worden sind, in Arzneimitteln zur pulmonalen Anwendung in einem Suspensionsaerosol (Zubereitung im Druckbehältnis), wobei neben dem Treibmittel oder Treibmittelgemisch vorzugsweise keine weiteren Hilfsstoffe eingesetzt werden.

### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und/oder Nanoteilchen einer Substanz, bei dem molekular verteilte Substanz zu Teilchen assoziiert und gleichzeitig in Suspension stabilisiert wird, wobei die Substanz in einem Lösungsmittelsystem dafür gelöst wird und anschließend ein Nicht-Lösungsmittel für diese Substanz, das mit dem Lösungsmittelsystem für diese Substanz mischbar ist, zugesetzt wird, wodurch die Substanz unter Bildung einer Dispersion von Teilchen ausgefällt wird, die eine Größe im Bereich Mikro- oder Nanometerbereich aufweisen.

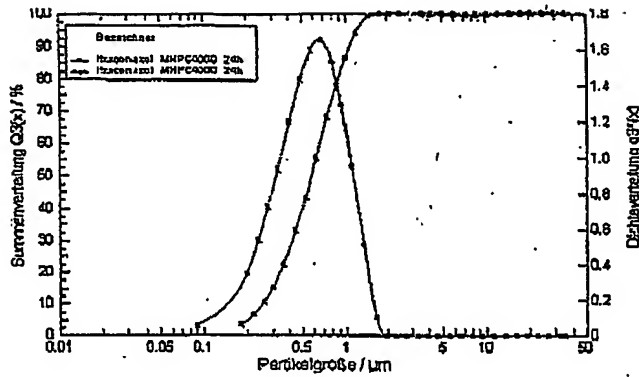


Abb. 1: 24 h nach Fällung

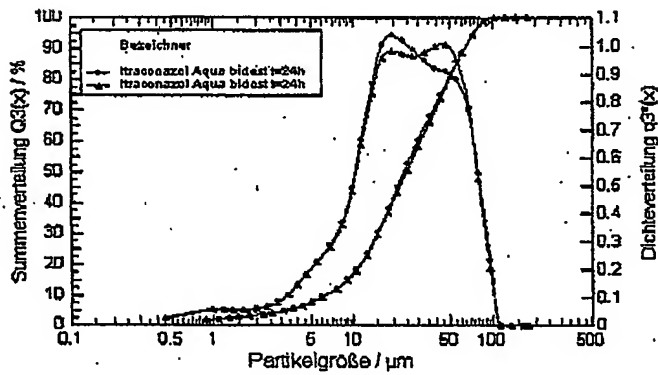


Abb. 2: Partikelgrößenverteilung nach 24h bei Verwendung reinen Wassers zur Fällung



Abb. 3: REM-Aufnahme des sprühgetrockneten Produktes

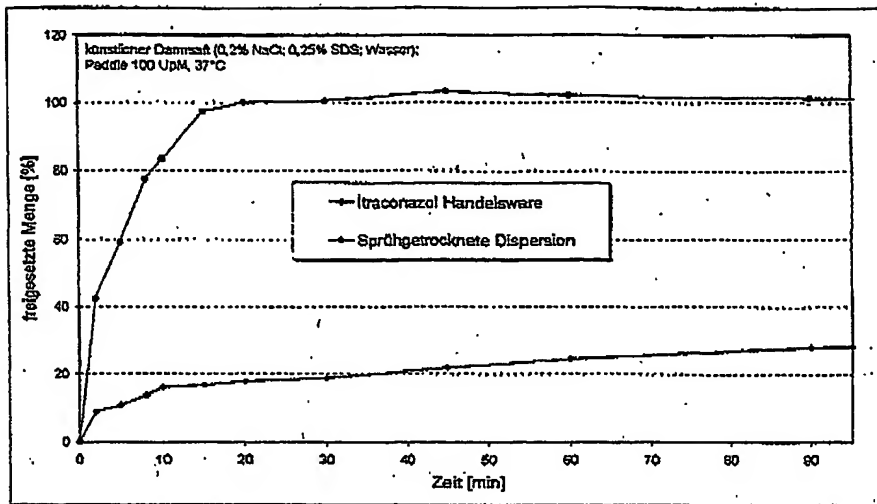


Abb. 4: Freisetzungprofil (Powder-Dissolution)

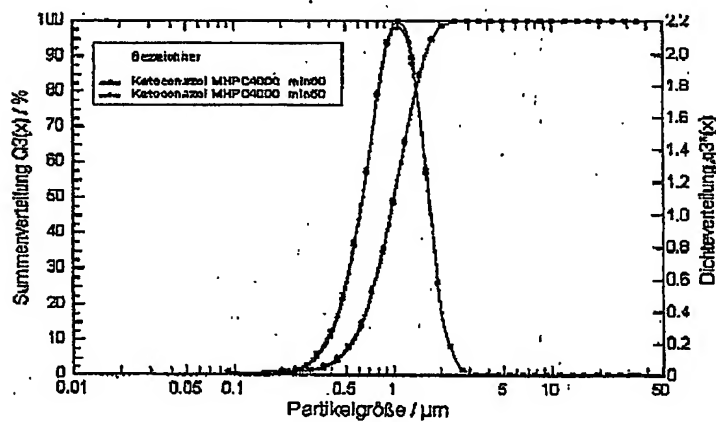


Abb. 5: Partikelgrößenverteilung 60 min nach Fällung



Abb. 6: sprühgetrocknete Dispersion

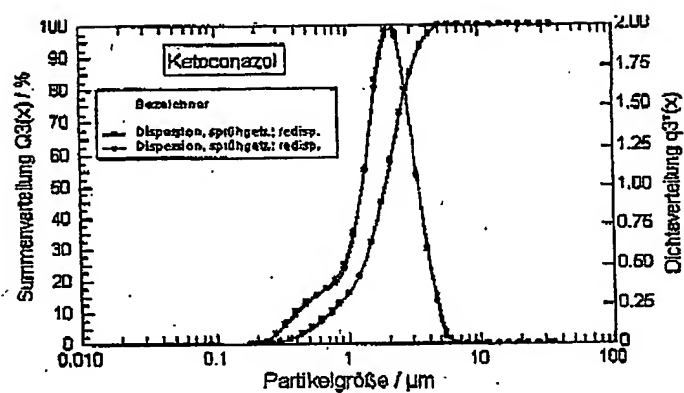
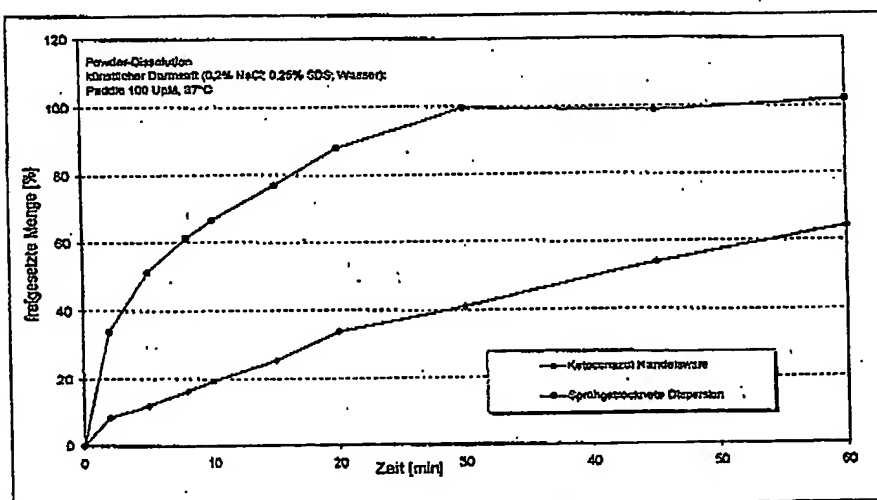
Abb. 7: Partikelgrößenverteilung einer sprühgetrockneten Dispersion  
120 min nach Redispergierung in Wasser

Abb. 8: Freisetzungprofil (Powder-Dissolution)



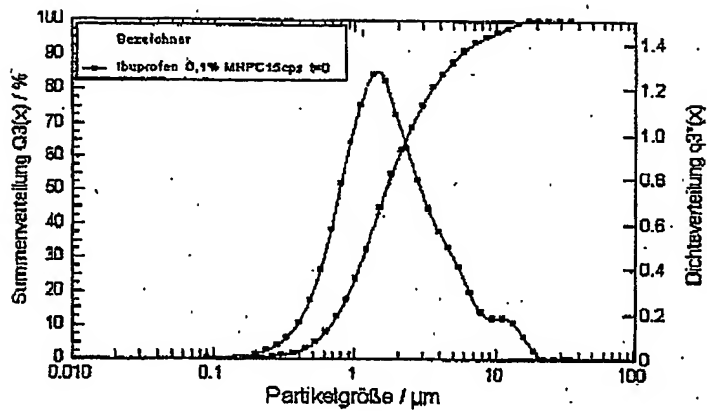


Abb. 9: Partikelgrößenverteilung Dispersion direkt nach Fällung



Abb. 10: REM-Aufnahme des sprühgetrockneten Produktes

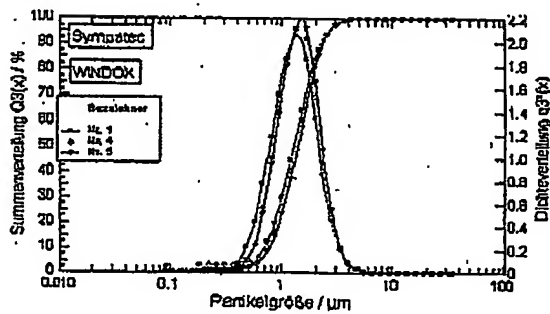


Abb. 11: Partikelgrößenverteilung sprühgetrocknetes Produkt, redispersiert.

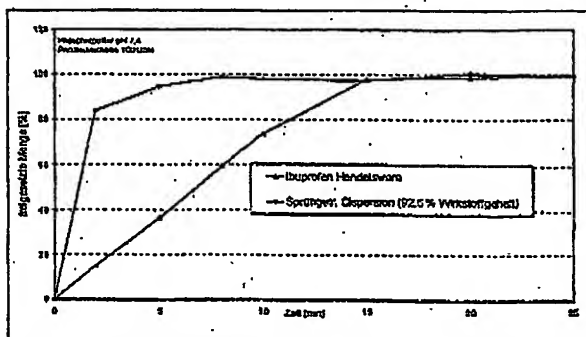


Abb. 12: Freisetzungsprofil (Powder-Dissolution)

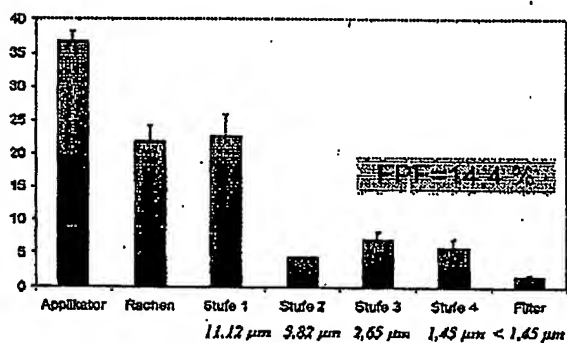


Abb. 13: Verteilungsverhalten des jet-mill-mikronisierten Arzneistoffes

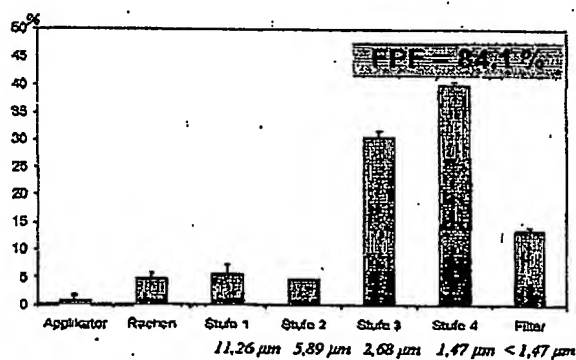


Abb. 14: Verteilungsverhalten des aufbauend mikronisierten Arzneistoffes

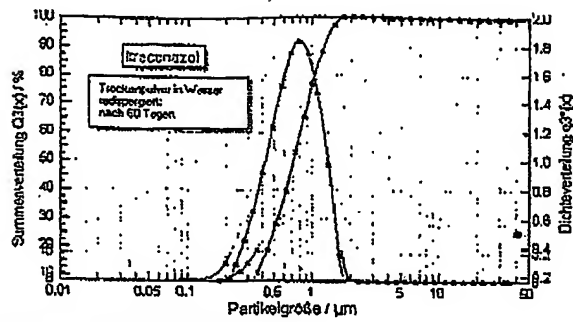


Abb. 15: Itraconazol, 60 Tage nach Redispersierung

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**